

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina Física e Reabilitação

Reabilitação na Artropatia Hemofílica

Teresa Rocha Cima Gomes

JUNHO'2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina Física e Reabilitação

Reabilitação na Artropatia Hemofílica

Teresa Rocha Cima Gomes

Orientado por:

Dra. Teresa Mirca

JUNHO'2018

Resumo

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária provocada por uma deficiência dos fatores VIII ou IX. Manifesta-se por episódios repetidos de hemorragia, atingindo na maioria das vezes o sistema músculo-esquelético, particularmente, sob a forma de hemartroses de repetição. Na ausência de tratamento, a doença evolui, inevitavelmente, para uma condição muito debilitante – Artropatia Hemofílica (AH) – que provoca uma redução drástica da qualidade de vida dos doentes hemofílicos, desde uma idade muito jovem.

Assim, deve-se apostar no diagnóstico precoce da doença permitindo, desde cedo, a instituição da profilaxia apropriada da hemorragia com reposição do fator deficiente. Uma vez iniciado o ciclo vicioso que define a artropatia hemofílica, existem várias medidas terapêuticas – sinoviortese, sinovectomia, viscosuplementação, e em último caso cirurgia – que visam diminuir o número de episódios de hemartrose, retardar a evolução da artropatia e aliviar a sintomatologia.

Ao longo de todo este processo, a Medicina Física e de Reabilitação assume um papel fundamental, quer numa fase aguda de hemartrose, quer durante a evolução mais crónica da artropatia. De facto, nota-se uma redução do desenvolvimento do compromisso articular, com melhoria dos sintomas e da capacidade funcional para realizar atividades de vida diária. Além disso, acelera o processo de reabsorção de hemorragias intra-articulares prevenindo, em parte, os efeitos nefastos da imobilização, nomeadamente a redução da massa óssea, a atrofia muscular e a destruição articular. Permite, assim, a manutenção ou até um ganho em termos de qualidade de vida dos doentes hemofílicos.

Palavras-chave: Artropatia hemofílica; Reabilitação; Hemartrose; Sinovite

Hemophilia is a hereditary coagulopathy caused by a deficiency of clotting factor VIII or IX. It manifests as repeated bleeding episodes, which mainly affect the musculoskeletal system, particularly as repeated hemarthroses. Without treatment, the disease eventually evolves to a very debilitating condition named Hemophilic Arthropathy, which leads to a drastic reduction in the quality of life of hemophilic patients, since a very young age.

Therefore, it's important to promote an early diagnosis that allows for proper prophylaxis of bleeding episodes with the replacement of the deficient factor. Once the vicious cycle that defines hemophilic arthropathy has begun, several therapeutic approaches can be tried – synoviorthesis, synovectomy, viscoelastic supplementation, and surgery at last –

which all aim at reducing bleeding episodes, slowing arthropathy progression and alleviating patient symptoms.

Along the whole process, rehabilitation and physical therapy assume an essential part, either in the acute phase of hemarthrosis, or during the chronic evolution of the arthropathy. In fact, it achieves a reduction in the development of articular compromise and an improvement in symptoms and functional capacity to everyday activities. Furthermore, it accelerates intraarticular hemorrhage reabsorption and partially prevents the negative effects of immobilization, namely bone mass reduction, muscular atrophy and articular destruction. Hence, it allows the maintenance or even a gain in terms of quality of life of hemophilic patients.

Key-words: Hemophilic arthropathy; Rehabilitation; Hemarthroses; Synovitis;

Índice

Introdução	1
Fisiopatologia	2
Diagnóstico	4
Abordagem terapêutica	8
Papel da Medicina Física e de Reabilitação	14
Referências bibliográficas	17

Introdução

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossoma X que se manifesta por episódios repetidos de hemorragia, tendo uma incidência mundial de cerca de 1:10000 [1,2]. A hemofilia A corresponde a uma deficiência do fator VIII e engloba cerca de 85% dos casos, enquanto que a hemofilia B é uma deficiência do fator IX, sendo responsável pelos restantes 15% dos casos [1,3].

Em geral, existe uma correlação inversa entre o nível de fator e a gravidade da doença, traduzida pelo número e severidade dos episódios de hemorragia (fig.1). Como tal, na hemofilia grave (nível de fator $< 1\%$) os doentes apresentam hemorragias espontâneas enquanto na hemofilia leve (nível de fator $> 5\%$) a hemorragia apenas ocorre após traumatismos importantes ou cirurgias [1,2]. A gravidade da hemofilia e, particularmente, da sua evolução clínica pode ainda ser ligada ao tipo de mutação que está na origem do défice de fator de coagulação, estando mutações com perda de função (inversões, *nonsense*, deleções

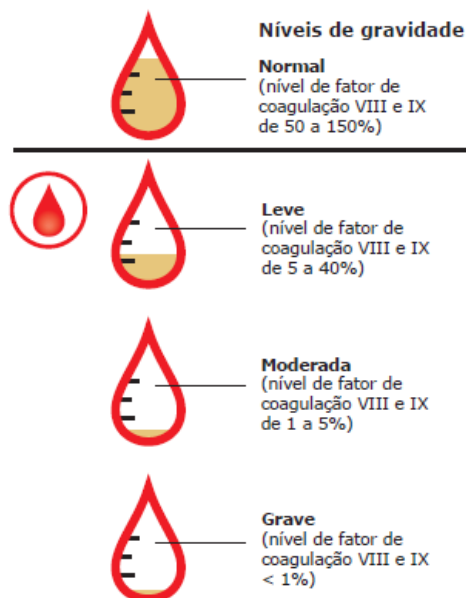


Figura 1 – Níveis de gravidade da hemofilia (retirada de: Federação Mundial de Hemofilia) [4]

importantes) associadas a uma maior gravidade do que mutações sem perda completa de função (*missense*, deleções e inserções de um par de bases) que permitam ainda uma síntese residual de proteína. Pensa-se que este facto explique o fenótipo clínico mais leve encontrado na hemofilia B, uma vez que nesta prevalecem as mutações *missense* (60%) ao contrário da hemofilia A, onde se verificam mais *null mutations* (80%) [5].

O primeiro episódio de hemorragia geralmente ocorre entre o primeiro e o terceiro ano de idade [6], sendo que mais de 90% das hemorragias na hemofilia grave envolvem o sistema músculo-esquelético e manifestam-se sob a forma de hemartroses de repetição, principalmente nas articulações do cotovelo, joelho e tornozelo [2,7,8]. Na ausência de tratamento, um doente com hemofilia moderada terá 5 ou 6 episódios agudos de hemartrose anualmente enquanto um doente com hemofilia grave terá cerca de 20 episódios, podendo chegar a atingir mais de 30 hemartroses num ano [1,9,10]. Sem

tratamento adequado a doença evolui inevitavelmente para o desenvolvimento de Artropatia Hemofílica (AH), uma condição crônica caracterizada por dor intensa, rigidez articular, limitação da mobilidade articular, deformação das articulações e uma redução importante na qualidade de vida destes doentes [2,8,11].

Fisiopatologia

Após um episódio de hemartrose, os eritrócitos são removidos da articulação por macrófagos e sinoviócitos, processo que demora cerca de uma semana. Já o ferro libertado pelos eritrócitos é conjugado e removido na forma de hemossiderina. No entanto, na presença de uma grande hemartrose ou de episódios sucessivos, a capacidade de remoção de hemossiderina é excedida com consequente deposição da mesma [2,12].

O excesso de ferro provoca uma sobre-regulação dos oncogenes MDM2 e c-MYC nas células

sinoviais, estimulando a proliferação celular e inibindo a apoptose dos sinoviócitos, o que resulta em hipertrofia sinovial [2,12]. A hipertrofia deste tecido bem como o aumento da pressão intracapsular devido à hemartrose originam um ambiente hipóxico, que leva à expressão de HIF-1 α e HIF-2 α , que por sua vez promovem um aumento da libertação de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) com consequente aumento da neo-angiogénese na membrana sinovial [7,12]. Assim, esta torna-se mais vascularizada e mais suscetível a novas hemorragias, encerrando e continuando um círculo vicioso de hemartrose, sinovite e hipertrofia sinovial que propiciam o aparecimento de articulações-alvo, definidas clinicamente pela ocorrência de três ou mais episódios de hemorragia espontânea durante um período de 6 meses [2,8,12]. Uma articulação deixará de ser considerada alvo quando acontecerem menos de duas hemartroses num período de 12 meses [13].

O excesso de ferro potencia também reações com espécies reativas de oxigénio que induzem a apoptose dos condrócitos e estimulam, juntamente com os macrófagos intra-articulares, um aumento de citocinas e quimiocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ . Estas promovem uma atividade predominantemente catabólica nos

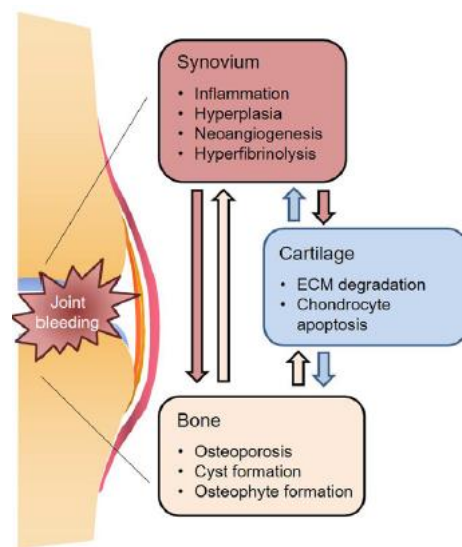


Figura 2 – Alterações fisiopatológicas na AH [15]

condrócitos, havendo libertação de óxido nítrico, metaloproteinases, plasmina, ativador

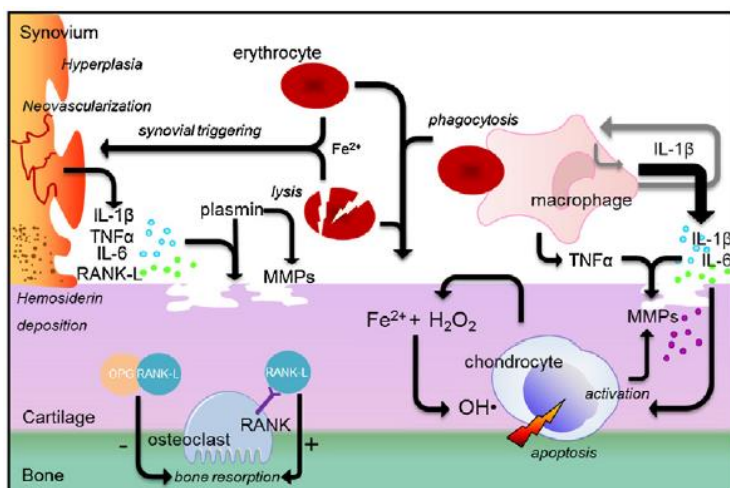


Figura 3 – Esquema ilustrativo dos 2 principais mecanismos fisiopatológicos da AR: sinovite e degeneração da cartilagem [2]

do plasminogénio tecidual e, consequentemente, destruição da cartilagem [2,7,12,14]. Este ambiente inflamatório define a sinovite e cria uma camada destrutiva e invasiva adjacente à cartilagem articular, o pannus inflamatório [2].

Adicionalmente, a exposição ao sangue tem um efeito nocivo direto sobre a cartilagem, verificando-se uma diminuição da síntese e aumento da libertação de proteoglicanos e glicosaminoglicanos da matriz extracelular. Como tal, quanto maior e mais longa for a exposição dos sinoviócitos ao ferro e ao sangue maior será a destruição da cartilagem e a progressão da artropatia [12,14].

Por fim, assiste-se ainda a uma alteração da biologia óssea, regulada pelo complexo osteoprotegerina (OPG)/ recetor ativador do fator nuclear κ B (RANK)/ RANK ligando (RANKL). Este último é normalmente expresso em osteoblastos e células estromais, sendo, neste caso, sintetizado por linfócitos e células sinoviais. O RANKL liga-se ao seu recetor e, juntamente com a atividade de várias citocinas (IL-1, TNF- α e IL-17), leva à estimulação da osteoclastogénese e da reabsorção óssea. A OPG, que funciona como um regulador negativo da diferenciação dos osteoclastos, encontra-se diminuída nestes doentes, deixando então o caminho livre para todo este processo que vai diminuindo a densidade mineral óssea e que culmina no desenvolvimento de uma osteoporose precoce [2,7,14]. A progressão da osteoporose pode ser ainda atribuída à interação de vários processos, como a diminuição de atividades de carga, atrofia muscular, baixo índice de massa corporal e a própria deficiência de fator da coagulação que leva à diminuição de trombina e consequente redução de algumas citocinas com atividade óssea [15]. Estes doentes apresentam também outras alterações ósseas, nomeadamente quistos geódicos, esclerose subcondral, osteófitos e crescimento epifisário [2,15].

Diagnóstico

Tendo em conta o impacto da AH na vida destes doentes, torna-se fundamental iniciar precocemente uma terapêutica profilática com o fator de coagulação em falta. No entanto, mesmo com uma profilaxia correta e precoce, verifica-se que cerca de 30-50% dos doentes desenvolvem uma artropatia com manifestação clínica na vida adulta [2,12]. Sendo assim, deve-se apostar num diagnóstico precoce desta condição para implementação, desde cedo, de medidas preventivas que permitam diminuir o impacto da AH na qualidade de vida destes doentes.

Na avaliação da AH e no que diz respeito à anamnese, deve ser dada especial importância ao registo da atividade da doença através da análise do número e da gravidade dos episódios de hemartrose, para além da sintomatologia do doente [16]. O exame físico assenta essencialmente na pesquisa de sinais de artropatia, através da avaliação do aspeto geral da articulação, pesquisa de deformidades, avaliação da mobilidade articular passiva e ativa, força muscular e atrofia das massas musculares peri articulares [16]. É importante avaliar também a repercussão funcional que a AH tem na qualidade de vida do doente. Para a avaliação clínica e funcional da AH, existem diversas escalas, que permitem avaliar a gravidade da artropatia hemofílica e verificar o impacto das medidas de tratamento ao longo do tempo de evolução da doença. São exemplos, escalas baseadas no exame objectivo como a *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS) [17], a *World Federation of Haemophilia Health Score* [18], também chamada de *Gilbert Score*; escalas funcionais como a *Functional Independence Score in Haemophilia* (FISH) [19] e a *Haemophilia Activities List* (HAL) [20]; escalas de qualidade de vida, como o *EUROQUOL 5D* (EQ-5D) [21], *Short Form-36* (SF-36) [22], *Short Form-12* (SF-12) [23] e a *Haemo-QoL* (para adultos e crianças; específica para a hemofilia) [24]. Importante também referir escalas imagiológicas que permitem estadiar a gravidade da doença, como o *Score de Petterson* [25] e o *Sistema de Arnold-Hilgartner* [26], que são escalas de avaliação radiográfica; escalas de avaliação por Ressonância Magnética (RM) como a *Classificação de Denver* [27] ou a desenvolvida pelo *International Prophylaxis Study Group* (IPSG) [28]; ou ainda escalas de avaliação ecográfica, como a *Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* (HEAD-US) [29].

A HJHS destaca-se por ser uma escala com uma elevada sensibilidade na deteção precoce da AH. Pode ser aplicada para avaliar o estado das seis articulações mais envolvidas na

AH (cotovelos, joelhos e tornozelos). Considera oito parâmetros: aumento de volume e sua duração, atrofia muscular, crepitação durante o movimento, perda de capacidade de flexão e de extensão, dor e força muscular. Após somar os pontos de cada uma das articulações, adiciona-se ainda o score global da marcha, obtendo-se então a pontuação final do HJHS [17] (tabela 1).

	Cotovelo esquerdo	Cotovelo direito	Joelho esquerdo	Joelho direito	Tornozelo esquerdo	Tornozelo direito
Edema						
Duração do edema						
Atrofia muscular						
Crepitação						
Perda de flexão						
Perda de extensão						
Dor articular						
Força						
Total da articulação						

Total das articulações	
	+
Marcha	
	=
Pontuação HJHS	

Como referido anteriormente, para uma melhor avaliação da gravidade e para o estadiamento da AH podem ainda ser utilizadas escalas padronizadas que assentam em achados radiográficos, ecográficos e de ressonância magnética (RM).

Tabela 2 – Escala de Pettersson [25]

Alteração	Achado	Score
Osteoporose	Ausente	0
	Presente	1
Hipertrofia epifisiária	Ausente	0
	Presente	1
Irregularidade da superfície articular	Ausente	0
	Parcial	1
	Total	2
Diminuição interlinha articular	Ausente	0
	>1mm	1
	<1mm	2
Quistos subcondrais	Ausente	0
	1	1
	>1	2
Erosão das margens articulares	Ausente	0
	Presente	1
Incongruência das superfícies articulares	Ausente	0
	Ligeira	1
	Marcada	2
Deformidade articular	Ausente	0
	Ligeira	1
	Marcada	2

Em 1981, foi recomendado pela Federação Mundial da Hemofilia o uso da escala de Pettersson para estadiamento da AH [26], sendo então a classificação mais utilizada no que toca à radiografia simples. São avaliados oito achados radiográficos de acordo com a tabela 2. Cada articulação é avaliada separadamente, sendo o estadio da doença obtido pela soma das pontuações das seis principais articulações – joelhos, tornozelos e cotovelos [26,28]. Assim, a radiografia simples permite obter uma classificação da artropatia que se correlaciona com a qualidade de vida do doente e progressão da doença.

A radiografia simples é capaz de detetar alterações artropáticas de uma doença avançada, não identificando as alterações que ocorrem na fase inicial da AH, entrando aqui em jogo a RM, que é considerada o *gold standard*

para a avaliação mais compreensiva da AH e que permite uma melhor visualização dos vários tecidos e consequentemente uma avaliação mais precoce e precisa



Figura 4 – Alterações radiográficas numa artropatia avançada [16]

da doença. O derrame articular aparece hiperintenso em T2 e hipointenso em T1. Já o sangue varia a sua intensidade com o tempo após hemorragia. A sinovial espessada e inflamada apresenta-se com uma intensidade intermédia em T1 e T2 (um pouco mais intensa em T2) mas com elevada acentuação após injeção do contraste de gadolínio [6].

A escala mais utilizada é a Classificação de Denver, uma escala progressiva, em que a alteração mais grave que esteja presente determina a pontuação da articulação, tendo em conta os seguintes achados: presença de derrame/hemartrose, hipertrofia sinovial, deposição de hemossiderina, presença de geodos ou erosão da superfície articular, e perda de cartilagem [6,30].

O uso da RM tem

Tabela 3 – Classificação de Denver [27]

alguns	Escala	Achados
inconvenientes,	0	Articulação normal
relacionados com os	Derrame / Hemartrose	
custos elevados, a	1	Pequeno
disponibilidade, a	2	Moderado
dificuldade de acesso	3	Grande
em certos países, a	Quistos / Erosões	
incapacidade de	4	1 quisto ou erosão parcial da superfície
avaliação de várias	5	>1 quisto ou erosão total da superfície
	Perda de cartilagem	
	6	<50% perda de cartilagem
	7	>50% perda de cartilagem

articulações num mesmo estudo e a necessidade de sedação no caso das crianças [6,12,31]. Assim, atualmente preconiza-se uma maior utilização da ecografia que, ultrapassando os problemas mencionados da RM, demonstra uma sensibilidade semelhante a esta na deteção de hemartroses, hiperplasia sinovial e degeneração cartilágnea [31].

Uma das aplicações da ecografia é a distinção entre um processo inflamatório e uma hemartrose num doente que se apresente com um episódio de dor aguda, uma vez que o primeiro corresponderá a uma artrite não relacionada com uma hemorragia e, portanto, não precisará da administração de fator da coagulação [31].

Além da aplicação num episódio agudo, a avaliação ecográfica permite uma monitorização rápida e frequente das várias articulações de um doente hemofílico, muito importante no contexto desta patologia crónica. Atualmente a escala mais utilizada é a *Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound* (HEAD-US), sendo pesquisados três tipos de alterações ecográficas nas seis principais articulações: presença e grau de hipertrofia sinovial; defeitos na cartilagem epifisária; e alterações do osso subcondral (irregularidade da superfície, erosões, osteófitos) [31,32].

Outra possibilidade no futuro será a utilização de biomarcadores, através da medição dos níveis de determinadas moléculas no soro, urina ou líquido sinovial. Potenciais candidatos são os epítomos de componentes clivados da matriz extracelular ou os marcadores do *turnover* do osso e colagénio, sendo que um score baseado nos níveis de CTX-II, COMP e CS-846 demonstrou uma boa correlação com alterações radiográficas presentes durante períodos sem hemartroses [12].

Abordagem terapêutica

Durante um episódio agudo de hemartrose o doente tem, por vezes, uma “sensação de formigueiro na articulação” (a chamada “aura”) antes da hemorragia intra-articular, evoluindo depois para um quadro típico de edema, calor e dor intensa que leva a adoção de uma posição antálgica geralmente em flexão [8]. Tão cedo quanto possível deverá ser administrado um concentrado de fator de coagulação intravenoso, com imobilização da articulação por 3 a 5 dias e posterior fisioterapia para melhorar a limitação da



Figura 5 – Hemartrose aguda [1]

mobilidade e corrigir a atrofia muscular associada à imobilização [8,13]. Deverá ser aplicado gelo e uma correta analgesia, começando com o paracetamol e seguindo a escala de potência analgésica dos vários fármacos [1,13]. Poderá ainda considerar-se a realização de uma artrocentese (principalmente em grandes hemartroses), o mais precocemente possível, com o objetivo de reduzir a quantidade de sangue e tempo de exposição da articulação ao mesmo, minimizando as lesões provocadas e diminuindo de forma eficaz a dor e o tempo de recuperação [8,13].

Já na patologia crónica, tendo em conta que o fenómeno primordial de todo o mecanismo fisiopatológico da AH é o défice de um dos fatores da coagulação, o tratamento mais básico e fundamental destes doentes assenta na administração profilática do fator da coagulação em falta, conseguindo-se na maioria uma atenuação da gravidade da hemofilia com diminuição das hemorragias e das suas complicações [2]. No entanto, como descrito anteriormente, mesmo com a administração contínua e correta dos fatores em défice, alguns doentes acabam por desenvolver na mesma uma artropatia. Além disso, em certos países o acesso a estes tratamentos é muito escasso, principalmente por razões económicas, o que significa que cerca de 80% dos hemofílicos graves não tem um acesso adequado a estas terapêuticas [2,33]. Por fim, cerca de 20-30% dos doentes com hemofilia A grave desenvolvem anticorpos contra os fatores administrados, dificultando a sua abordagem terapêutica [3,8]. Assim, além da profilaxia que deve ser mantida sempre, são utilizadas várias terapêuticas num contínuo consoante a evolução da patologia.

Para a sinovite crónica, a sinoviortese (química ou radioativa) é a primeira opção, sendo a sinovectomia cirúrgica considerada a segunda opção, com a finalidade de diminuir a

probabilidade de hemorragia, atrasando a progressão da AH [8]. Outros possíveis tratamentos incluem a viscosuplementação com ácido hialurônico, a injeção de corticosteróides intra-articulares ou a embolização angiográfica seletiva [13,34]. Em caso de falência de todas as terapêuticas e numa fase avançada da artropatia recorre-se à cirurgia ortopédica, numa tentativa de diminuir a sintomatologia e melhorar a qualidade de vida, através de artrodeses, artroplastias, osteotomias, libertação de tendões, excisão de osteófitos ou enxertos em quistos geóidicos.

A radiosinoviotese foi introduzida no tratamento de hemartroses recorrentes em 1970 e baseia-se na injeção de um radioisótopo na articulação afetada. Este vai emitir radiação β que leva à necrose das células sinoviais e à diminuição do infiltrado de células inflamatórias, induzindo gradualmente uma fibrose da membrana sinovial hipertrófica [8,35]. Os três radioisótopos mais usados são o citrato de ítrio-90, o sulfato de rádio-186 e citrato de érbio-169. As diferenças de energia, penetração e semi-vida entre si definem



Figura 6 – Sinoviotese do joelho [37]

a sua utilização: érbio-169 para pequenas articulações, rádio-186 para articulações de tamanho médio, e ítrio-90 essencialmente para o joelho [13,35]. No dia da injeção, deve ser administrado um concentrado do fator em déficit para evitar que ocorra uma



Figura 7 – Sinoviotese do cotovelo [36]

hemorragia durante o procedimento. A introdução da agulha deve ser idealmente guiada por ecografia ou fluoroscopia, aspirando-se inicialmente qualquer líquido que esteja na articulação e só depois injetando o radioisótopo [37,38]. No final, deve-se retirar lentamente a agulha, injetando simultaneamente um corticoide de longa ação com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento, evitar a saída do radioisótopo da cavidade articular e limitar a resposta inflamatória à necrose celular provocada [3]. A articulação deverá ainda permanecer imobilizada durante 48 a 72h para diminuir a difusão do radioisótopo, iniciando-se depois um tratamento de reabilitação. Como tal, no caso de uma articulação do membro inferior é importante a administração de trombopprofilaxia.

As indicações para realização de uma sinoviotese assentam essencialmente na existência de qualquer grau de hipertrofia sinovial demonstrada por RM ou ecografia, mesmo na

ausência de clínica, visto que quanto mais precoce for a terapêutica, melhores resultados se conseguem e menor lesão da cartilagem se atinge [39]. Uma vez que a preparação do material radioativo é um procedimento complexo, será preferível juntar um grupo de doentes que façam a terapêutica num só dia, reduzindo os custos da mesma [37]. Podem ser feitos 2 ou 3 tratamentos estando recomendado um intervalo de 3-6 meses entre duas injeções sucessivas na mesma articulação [3,40].

Existem algumas contraindicações, nomeadamente a gravidez e aleitamento, a artrite séptica ou a rutura de um quisto poplíteo, devendo ainda ser feita uma especial consideração no caso de crianças e adolescentes. Em termos de complicações, poderá haver uma artrite reativa ou uma febre transitória, ambas atenuadas pela injeção do corticoide na articulação. No local de injeção pode-se desenvolver uma hiperpigmentação, particularmente com o rádio-186. A complicação mais grave, no entanto, acontecerá no caso de uma saída do radioisótopo da articulação podendo causar necrose da pele e lesão de nervos [35]. Em 40 anos de utilização não foram descritos efeitos carcinogénicos, sendo esta observação apoiada pelo facto de se atingir uma irradiação muito abaixo dos níveis de segurança de radiação anuais [13,36].

A radiosinoviotomia é um procedimento simples, seguro e custo-efetivo, demonstrando uma eficácia de 60 a 80%, independentemente do estadio da artropatia, da articulação, do doente e mesmo da presença de inibidores em circulação. Proporciona uma diminuição no número de hemartroses e das necessidades de terapêutica de substituição, bem como uma melhoria da dor, da função muscular e da amplitude de movimento da articulação tratada [8,36,39,40]. Após 2 ou 3 aplicações sem evidente sucesso deve-se passar para a sinovectomia cirúrgica, confirmando primeiro que a dor do doente é causada por um processo de sinovite crónica e não por um processo de artropatia degenerativa, uma vez que esta última não irá melhorar em nada com uma sinovectomia [8,39].

Apesar de atualmente se preferir a radiosinoviotomia, existe também a possibilidade de recorrer à sinoviotomia química que apresenta indicações e resultados semelhantes à primeira [9]. O químico mais utilizado é a rifampicina, um antibiótico que demonstra ações proteolítica e antifibrinolítica, produzindo uma fibrose da membrana sinovial quando injetado numa articulação. A sinoviotomia química é um procedimento simples, com poucos custos que pode ser administrado semanalmente em qualquer idade sem grandes riscos. No entanto, são necessárias até 10 sessões para se verem alguns resultados e a injeção é dolorosa para o doente, sendo então esta terapêutica utilizada quase

exclusivamente quando os radioisótopos não estão disponíveis, principalmente em países em desenvolvimento [9].

A sinovectomia consiste na remoção do máximo possível de camada vilosa friável da membrana sinovial, diminuindo a dor e a recorrência das hemartroses e por consequência atrasando a evolução da AH. A cirurgia pode ser aberta ou por artroscopia, sendo esta última preferida por ser menos invasiva, ter um curto período de hospitalização e necessidade de reposição de fator e, acima de tudo, pela menor incidência de infecção e de menor compromisso articular, quando comparada com a cirurgia aberta [10,39]. A sinovectomia pode acompanhar-se de desbridamento da membrana sinovial, libertação da cápsula, lise de aderências, ressecção de osteófitos ou enxerto de quistos subcondrais, procedimentos que ajudam a atingir um maior ganho de amplitude da articulação [3,36,39]. O principal problema da sinovectomia cirúrgica é o facto da anatomia da maior parte destas articulações se encontrar alterada, havendo um maior risco de lesão neurovascular accidental e de uma sinovectomia incompleta [3,10].

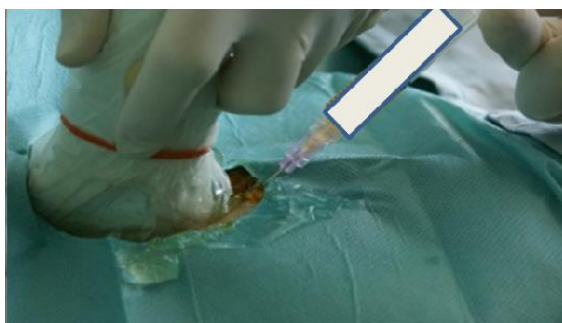


Figura 8 – Inieção intraarticular de ácido hialurónico [34]

Outro tratamento disponível numa fase inicial da AH é a viscosuplementação com ácido hialurónico, um polissacarídeo constituído por glucosamina e ácido glucurónico e com funções de lubrificação das estruturas da articulação,

absorção de choque e viscoelasticidade do líquido sinovial. É produzido normalmente pelas células sinoviais apresentando ainda um efeito de estimulação da sua própria produção, bem como ação anti-inflamatória e de inibição das metaloproteinases de matriz. A viscosuplementação está indicada nos estádios iniciais da artropatia, fazendo-se geralmente uma injeção por semana, num total de três a cinco injeções, preferencialmente guiadas por ecografia [34,35].

Embora todos estes apresentem bons resultados no controlo da sintomatologia e perda de função da articulação, nenhum deles pára a progressão da artropatia, atrasando apenas este processo. Como tal, estes doentes atingem um nível de destruição articular extenso e de qualidade de vida muito limitada. Para contrariar ambos os problemas procede-se para a fixação (artrodese) ou substituição da articulação (artroplastia), podendo ainda serem realizadas algumas correções cirúrgicas, consoante as articulações e suas deformidades. No período pré-operatório deve ser feita uma reposição dos níveis de fator até 80% a

100% do normal, devendo este nível ser mantido por alguns dias no pós-operatório, com redução progressiva, nas semanas seguintes [3,42,43].

O tornozelo é a articulação com tendência a sofrer hemartroses mais precocemente na infância, representando assim o local mais frequente de artropatia hemofílica grave na segunda década de vida [40]. As deformações mais comuns são a flexão plantar fixa, o retropé valgo e o pé plano e valgo, associando-se todas elas a uma diminuição importante de movimento [40,44]. Em termos de correções cirúrgicas, no tornozelo aplicam-se o alongamento do tendão de Aquiles, que melhora a limitação da dorsiflexão, a osteotomia tibial supramaleolar, quando estamos perante um retropé valgo sem sinais de degenerescência articular e, finalmente, a artrodese, que consiste na fusão da articulação tibio-társica. Esta diminui significativamente a dor e acaba com as hemartroses de repetição, deixando, no entanto, a articulação com uma limitação importante da funcionalidade que poderá levar à sobrecarga das outras articulações desse membro. Para ultrapassar este problema pode-se realizar em vez da artrodese uma artroplastia do tornozelo, que apresenta atualmente resultados promissores. Contudo, o seu uso ainda não está recomendado devido ao elevado risco de infeção [40].

O joelho é uma articulação fundamental para a função geral do membro inferior, sendo a sua deterioração causa de grande disfunção e perda de qualidade de vida. Assim, a cirurgia ortopédica tem o papel de tentar corrigir ao máximo as deformações em torno desta articulação, terminando numa artroplastia total em casos de AH avançada. Os procedimentos mais utilizados são as osteotomias de realinhamento, na tíbia proximal ou fémur distal e a tenotomia dos isquiotibiais, para libertação de contraturas destes músculos que posicionam o joelho em flexão fixa [42]. Já a artroplastia total do joelho está indicada quando existe uma dor incapacitante, disfunção significativa e um compromisso da mobilidade articular [45]. Apesar da cirurgia ser tecnicamente mais difícil do que em doentes não hemofílicos, devido à grande deformação e rigidez da articulação, atualmente, conseguem-se bons resultados, com uma redução significativa da dor, ganho variável da amplitude articular e, principalmente, uma grande satisfação por parte do doente que anteriormente se via extremamente limitado na sua vida [16,43,46]. Em termos de complicações, estas são mais frequentes do que em doentes não hemofílicos, incluindo infeções (5-15%), hemorragias, necessidade de revisão da prótese, lesões nervosas ou ósseas e desenvolvimento de inibidores [16,43,46]. Para que esta

cirurgia apresente melhores resultados é fundamental que se faça acompanhar de um bom programa de reabilitação pré e pós-operatório [43].

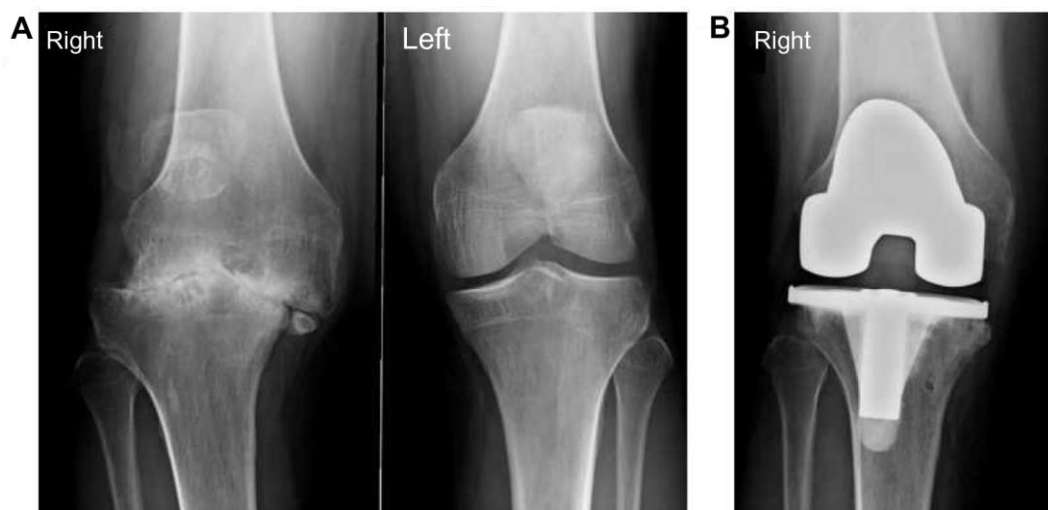


Figura 9 – (A) AH grave do joelho direito. (B) Artroplastia total do joelho no mesmo doente. [1]

O cotovelo é a outra das articulações mais afetadas pelas hemartroses, apresentando, contudo, uma sintomatologia mais leve [39]. Como tal, artrodeses e artroplastias do cotovelo são procedimentos bastante raros, estando indicados na AH avançada com dor não aliviada por outras terapêuticas [37]. Um dos problemas mais frequentes no cotovelo é o crescimento da cabeça do rádio, com perda do movimento de prono-supinação. Nestes casos, procede-se à excisão cirúrgica da cabeça do rádio, muitas vezes durante uma sinovectomia aberta [37,39].

A anca é uma articulação menos afetada por hemartroses devido à menor riqueza em tecido sinovial e ao menor risco de trauma, sendo que estas manifestam-se também mais tarde do que nas outras articulações, quando a criança começa a correr e a saltar. Geralmente o tratamento profilático é suficiente para a prevenção da AH da anca,



Figura 10 – Artroplastia total da anca [34]

excetuando nos doentes com inibidores, história de trauma ou conflito femoroacetabular. Nestes casos e porque a anca é uma articulação extremamente congruente, os doentes apresentam sintomas graves muito rapidamente, sendo os tratamentos conservadores pouco eficazes e com efeitos a muito curto prazo [34]. Como tal, o tratamento final será a artroplastia total, que usa atualmente implantes sem cimento e com superfícies de cerâmica-sobre-cerâmica ou cerâmica-sobre-polietileno, permitindo uma maior bioatividade em termos de osteointegração dos materiais, uma maior longevidade da prótese e, no caso de

uma revisão, uma remoção mais fácil dos seus componentes. Estes dois últimos fatores são muito importantes na hemofilia, uma vez que os doentes são mais jovens do que noutras patologias com indicação para artroplastia. Este procedimento apesar de demonstrar bons resultados tem ainda um grau elevado de complicações, nomeadamente por hemartrose, infeção ou falência assética da artroplastia [34,47].

Novas terapêuticas estão atualmente em estudo, principalmente no sentido de interromper o círculo vicioso de deposição de ferro, inflamação, hiperfibrinólise e remodelação óssea [2]. Entre estas encontram-se os agentes quelantes de ferro, os anti-inflamatórios, anti-fibrinolíticos, inibidores do VEGF, proteína de fusão IL-4/IL-10 e agentes de remodelação óssea como bifosfonatos. Outra abordagem procura métodos para aumentar a regeneração da cartilagem afetada, nomeadamente estimulação da medula óssea (através de desbridamento, artroplastia de abrasão, microfratura ou múltiplas perfurações do osso subcondral), transplantação osteocondral autóloga, implantação de condrócitos cultivados, administração de células estaminais mesenquimais ou aplicação de plasma rico em plaquetas [2,13,34,48].

Papel da Medicina Física e de reabilitação

A aplicação de programas de reabilitação é muito importante nestes doentes, uma vez que diminui o desenvolvimento de compromissos articulares, melhorando a capacidade funcional para realizar atividades de vida diária, aliviando também a dor, muitas vezes crónica, que estes doentes sentem. Previne em parte os efeitos nefastos da imobilização, nomeadamente a redução da massa óssea, a atrofia muscular e a destruição articular, acelerando ainda a reabsorção da hemorragia intra-articular [44,49,50]. Além disso, adicionar uma intervenção educacional a estes programas de reabilitação, melhora a qualidade de vida dos doentes em termos da sua perceção da doença, da sua aptidão física e bem-estar e da satisfação com os tratamentos [50].

O tratamento de reabilitação pode ser separado em três fases distintas: durante a hemartrose aguda; durante a fase subaguda; e após desenvolvimento de uma artropatia crónica [49]. É importante que, durante todo este processo, o doente mantenha o tratamento de reposição do fator em défice, para que não ocorra nenhuma hemartrose durante o programa de reabilitação [44].

Na hemartrose aguda, a articulação deve ser imobilizada numa posição funcional, utilizando-se complementarmente a crioterapia, que diminui não só a dor, como a própria

hemorragia [13,44,39]. Nesta fase realizam-se exercícios isométricos e mobilizações passivas indolores, visando principalmente prevenir o desenvolvimento de contraturas



Figura 11 – Mobilização passiva [45]

musculares, de limitações articulares que se formam pela manutenção de uma posição antálgica da articulação em flexão e ainda prevenir a perda de massa muscular [13,49]. No caso do joelho, um dos principais problemas é a inibição reflexa do músculo quadricípite, sendo fundamental contrariar esta situação desde o início, quer através dos exercícios isométricos quer por estimulação elétrica [35].

Na fase subaguda, em que já se obteve uma hemostase eficaz, o programa de reabilitação inclui já exercícios que vão progredindo de isométricos, para ativos assistidos, para isotónicos com resistência e, por fim, exercícios ativos com recrutamento de todo o arco articular. À medida que a força do doente aumenta, está descrito que podem ser introduzidos exercícios de força isocinéticos [49].

Na artropatia crónica pode ser usado um tratamento com aplicação de calor, sendo muito importante continuar sempre com os exercícios de mobilidade articular e acrescentando-se exercícios de fortalecimento muscular, propriocepção e flexibilidade [49].

Por fim, a reabilitação tem também grande importância no pré e pós-operatório das cirurgias ortopédicas, a que estes doentes são submetidos tão frequentemente. No pré-operatório recomenda-se a instituição de um programa de cerca de 6 semanas, com o principal intuito de maximizar a força muscular e amplitude de movimento da articulação afetada, sendo esta um importante preditor da amplitude de movimento a atingir após a cirurgia [45,51]. Já no pós-operatório precoce, deve-se iniciar a mobilização da articulação logo no dia seguinte à cirurgia e em todos os arcos de movimento indolores dessa articulação. Esta mobilização poderá ser passiva, ativa-assistida pelo próprio doente ou fisioterapeuta, ou ainda com a utilização de um aparelho de mobilização passiva contínua [52]. De seguida são introduzidos exercícios de contração isométrica e exercícios de cadeia cinética fechada e posteriormente aberta [45,52]. No caso de cirurgias ao joelho, a marcha deve ser retomada o mais precocemente possível após a operação, estando sugerido o início nos dois dias seguintes, com uma



Figura 12 – Exercício de auto-mobilização do joelho com um skate [45]

carga parcial devido à inibição do músculo quadricípite e para evitar o edema da articulação. Assim que a cicatrização da ferida operatória o permita pode ser usada a hidroterapia, uma vez que apresenta inúmeros benefícios para a reabilitação destes doentes, sendo um meio que permite descarga sobre a articulação operada e com a possibilidade de realizar exercícios assistidos, ativos e com resistência, ao mesmo tempo que dá uma sensação de segurança e confiança aos doentes, não provoca tanto desconforto e pode até ajudar na dor, pelo relaxamento muscular atribuível ao calor da água [45,52]. O programa de reabilitação terá uma duração variável de alguns meses, após os quais será importante reforçar aos doentes que se mantenham fisicamente ativos, desmistificar medos e preocupações e aconselhar sobre a melhor modalidade de atividade física, nomeadamente aquelas que não provoquem stress mecânico no caso de próteses e mais importante que não tenham um risco elevado de provocar hemartroses, como desportos de contacto ou que envolvam altas velocidades [45,53].

Referências bibliográficas

- 1 – Lobet, S. et al. (2014) Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine*, 5: 207-218
- 2 – Pulles, A. E., Mastbergen, S. C., Schutgens, R. E. G., Lefeber, F. P. J. G., van Vulpen, L. F. D. (2017) Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacological Research* 115:192-199
- 3 – Dale, T. M., Saucedo, J. M., Rodríguez-Merchán, C. (2015) Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 24:1669-1678
- 4 – World Federation of Hemophilia Hemophilia in Pictures, 2004, versão portuguesa.
- 5 – Franchini, M., Mannucci, P. (2016) Haemophilia B is clinically less severe than haemophilia A: further evidence. *Blood Transfusion*, 4: 1-2.
- 6 – Zukotynski, K. et al. (2007) Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*, 13: 293-304.
- 7 – Valentino, L. A. (2010) Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8:1895-1902
- 8 – Rodriguez-Merchan E. C. (2012) Prevention of the Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *Advances in Preventive Medicine* 2012
- 9 – Rezazadeh, S. et al. (2011) Synoviorrhesis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints. *Ann Hematol*, 90: 963-969
- 10 – Yoon, K.H. et al. (2005) Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *International Orthopaedics*, 29: 296-300
- 11 – Lefeber, F. G. (2008) Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14 (4): 3-9.
- 12 – Wyseure, T., Mosnier, L. O., von Drygalski, A. (2016) Advances and Challenges in Hemophilic Arthropathy. *Seminars in Hematology* 53(1):10-19
- 13 – Liras, A. et al. (2012) Cartilage restoration in haemophilia: advanced therapies. *Haemophilia*, 18: 672-679
- 14 – Melchiorre, D. et al. (2017) Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *Journal of Clinical Medicine*, 6: 63
- 15 – Van Vulpen, L.F.D. et al. (2017) Differential effects of bleeds on the development of arthropathy – basic and applied issues. *Haemophilia*, 23: 521-527
- 16 – Bossard, D. et al. (2008) Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14(4): 11-19
- 17 - <http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-joint-health-score-hjhs/>
- 18 - <http://elearning.wfh.org/resource/wfh-physical-examination-score-aka-gilbert-score/>
- 19 – <https://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>
- 20 – <https://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-hal/>

- 21 – <https://euroqol.org/publications/user-guides/>
- 22 – https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html
- 23 – https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/12-item-short-form.html
- 24 – <http://haemoqol.de/questionnaire/download/#all>
- 25 – Nacca, C.R. et al. (2017) Hemophilic Arthropathy. Orthopedics, 2017
- 26 – Ng, W.H. et al. (2005) Role of Imaging in Management of Hemophilic Patients, AJR, 184:1619–1623
- 27 – Jelbert, A. et al. (2009) Imaging and staging of haemophilic arthropathy. Clinical Radiology, 64: 1119-1128
- 28 – Lundin, B. et al. (2012) An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia, 18: 962–970
- 29 – Sigl-Kraetzig, M., et al. (2015) Ultrasonography of joints and correlation with function in Haemophilic Arthropathy - interim results of a clinical pilot trial (HämarthroSonoPilot). European Society of Radiology
- 30 – Lundin, B. et al. (2004) A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. Haemophilia, 10: 383-389.
- 31 – Minno, M. et al. (2017) Ultrasound for Early Detection of Joint Disease in Patients with Hemophilic Arthropathy. Journal of Clinical Medicine, 6: 77
- 32 – Foppen, W., Van Der Schaaf, I.C., Fischer, K. (2016) Value of routine ultrasound in detecting early joint changes in children with haemophilia using the ‘Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound’ protocol. Haemophilia 22:121-125
- 33 – Solimeno, L. et al. (2012) Knee arthropathy: when things go wrong. Haemophilia, 18 (suppl. 4): 105-111
- 34 – Carulli, C. et al. (2017) Hip Arthropathy in Haemophilia. Journal of Clinical Medicine, 6: 44
- 35 – Fernández-Pallazi, F., et al. (2002) Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic chronic arthropathy. Haemophilia, 8: 375-381
- 36 – André, V. et al. (2017) Current role for radioisotope synovectomy. Joint Bone Spine
- 37 – Rodriguez-Merchan, E.C. (2013) Haemophilic synovitis of the elbow: Radiosynovectomy, open synovectomy or arthroscopic synovectomy? Thrombosis Research, 132: 15-18
- 38 – Rodriguez-Merchan, E. et al. (2007) Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. Haemophilia, 13 (suppl. 3): 32-37
- 39 – Strauss, A.C. et al. (2014) Treatment options for haemophilic arthropathy of the elbow after failed conservative therapy. Haemostaseologie, 34: 17-22
- 40 – Pasta, G. et al. (2008) Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. Haemophilia, 14 (suppl. 3): 170-176
- 41 – Rodriguez-Merchan, E.C. (2006) The haemophilic ankle. Haemophilia, 12: 337-344
- 42 – Rodriguez-Merchan, E.C., Valentino, L.A. (2016) Orthopedic disorders of the knee in hemophilia: A current concept review. World Journal of Orthopaedics, 7(6): 370-375

- 43 – Mortazavi, S.M.J. et al. (2016) Functional outcome of total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 22: 919-924
- 44 – Cuesta-Barriuso, R. et al. (2013) Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review. *Rehabilitation Research and Practice*, 2013
- 45 – Lobet, S. et al. (2008) The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 14: 989-998
- 46 – Moore, M.F. et al. (2016) Meta-analysis: outcomes of total knee arthroplasty in the haemophilia population. *Haemophilia*, 22: e275-e285
- 47 – Carulli, C. et al. (2015) Total Hip Arthroplasty in Haemophilic Patients with Modern Cementless Implants. *The Journal of Arthroplasty*, 30: 1757-1760
- 48 – Van Vulpen, L.F.D. et al. (2017) A fusion protein of interleukin-4 and interleukin-10 protects against blood-induced cartilage damage in vitro and in vivo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 1-11
- 49 – Gurcay, E. et al. (2008) A prospective series of musculoskeletal system rehabilitation of arthopathic joints in young male hemophilic patients. *Rheumatol Int*, 28: 541-545
- 50 – Cuesta-Barriuso, R. et al. (2017) Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Therapeutic Exercise Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98: 841-848
- 51 – Stephensen, D. (2005) Rehabilitation of patients with haemophilia after orthopaedic surgery: a case study. *Haemophilia*, 11(suppl.1) : 26-29
- 52 – Kleijn, P. et al. (2006) Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*, 12 (suppl.3) : 108-112
- 53 – Bertamino, M. et al. (2017) Hemophilia Care in the Pediatric Age. *Journal of Clinical Medicine*, 6 : 54